Aus der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik
von Hormon- und Stoffwechselstörungen
Direktor: Professor Dr. D. Gupta
der Kinderklinik der Universität Tübingen

WIRKUNG DER LANGZEIT-ALKOHOLFÜTTERUNG WEIBLICHER RATTEN AUF DIE HYPOPHYSENHORMONE FSH, LH UND TSH IM SERUM DER MÄNNLICHEN NACHKOMMEN IN VERSCHIEDENEN REIFESTADIEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

NORBERT MÜNSTER
aus Albstadt-Ebingen

1980

Aus der Abteilung für Laboratoriumsdiagnostik
von Hormon- und Stoffwechselstörungen
Direktor: Professor Dr. D. Gupta
der Kinderklinik der Universität Tübingen

WIRKUNG DER LANGZEIT-ALKOHOLFÜTTERUNG WEIBLICHER RATTEN AUF DIE HYPOPHYSENHORMONE FSH, LH UND TSH IM SERUM DER MÄNNLICHEN NACHKOMMEN IN VERSCHIEDENEN REIFESTADIEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
NORBERT MÜNSTER
aus Albstadt-Ebingen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner

Berichterstatter: Professor Dr. D. Gupta

gedruckt bei Fa. H.- J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Tübingen

Meinen Eltern gewidmet

Herrn Professor Dr. D. Gupta danke ich für die
Überlassung des Themas und für wertvolle Anregungen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548919_0031

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Verbreitung und Mißbrauch von Alkohol	1
1.2	Das fetale Alkoholsyndrom	1
1.3	Pathogenese des fetalen Alkoholsyndroms	2
1.4	Gonadotropine in und nach der Pubertät	3
1.5	Hormonveränderungen durch Alkoholgenuß	4
1.6	Endokrine Veränderungen beim fetalen Alkoholsyndrom	5
2.	PROBLEMSTELLUNG	6
3.	MATERIAL UND METHODE	7
3.1	Versuchstiere	7
3.2	Versuchsaufbau	7
3.3	Versuchsdurchführung	9
3.4	Radioimmunoassay für FSH, LH und TSH	10
3.5	Statistische Auswertung	12
4.	ERGEBNISSE	13
4.1	Tabelle	13
4.2	Plasma FSH-Konzentration männlicher Ratten nach chronischem Alkoholgenuß der Muttertiere in der Schwangerschaft	15
4.3	Plasma LH-Konzentration männlicher Ratten nach chronischem Alkoholgenuß der Muttertiere in der Schwangerschaft	18
4.4	Plasma TSH-Konzentration männlicher Ratten nach chronischem Alkoholgenuß der Muttertiere in der Schwangerschaft	21

		Seite
5.	DISKUSSION	24
5.1	Diskussion der Methode	24
5.2	Gonadotropine	25
5.2.1	Follikelstimulierendes Hormon (FSH)	26
5.2.2	Luteinisierendes Hormon (LH)	27
5.3	Thyreotropes Hormon (TSH)	29
6.	ZUSAMMENFASSUNG	30
7.	LITERATURVERZEICHNIS	32

1. EINLEITUNG

1.1 Verbreitung und Mißbrauch von Alkohol

Sucht ist längst nicht mehr das Problem einer kleinen Gruppe von Außenseitern. Süchtige sind zur großen Herausforderung unserer Gesellschaft geworden, die Alkoholiker an erster Stelle. Jährlich erhöht sich ihre Zahl um 75 000 - 100 000 und beträgt heute in der BRD rund 1,5 Mio. (FEUERLEIN, 1979). Hierunter befinden sich eine steigende Anzahl von Frauen. Berichte von BIERICH et al. (1976), MULVIHILL et al. (1976) und MAJEWSKI et al. (1976), nach denen Alkoholmißbrauch in der Schwangerschaft irreversible Schäden hervorruft, müssen daher als alarmierend angesehen werden. Nach LEIBER et al. (1976) muß hierdurch in der Bundesrepublik jährlich mit rund 20 000 Risikoschwangerschaften und mit rund 6 000 körperlich und psychisch geschädigten Neugeborenen gerechnet werden.

1.2 Das fetale Alkoholsyndrom

Frühere Hinweise, daß Alkohol Schäden an der Frucht hervorruft (COMBEMALE, 1888; STOCKARD, 1912; STOCKARD et al., 1912, 1916, 1918), waren in Vergessenheit geraten. Erst LEMOINE et al. (1968) und unabhängig davon JONES et al. (1973, 1974, 1975), die Beobachtungen von ULLELAND (1972) aufgriffen, beschrieben charakteristische Mißbildungen bei Kindern. Dies wurde durch andere Autoren ergänzt und bestätigt (BIERICH et al., 1976, 1978; MAJEWSKI et al., 1976, 1977, 1978; MULVIHILL et al., 1976; LÖSER et al., 1976) und wird heute unter dem Begriff des fetalen Alkoholsyndroms zusammengefaßt, das sich in ausgeprägter Form darstellt als:

1. Intrauteriner und postnataler Minderwuchs

2. Kraniofaziale Dysmophie, bestehend aus Mikrozephalus, Epikanthus, Ptosis, verkürzter Nasenrücken, schmalen Lippen und Retrogenie. Dies erlaubt oft eine Blickdiagnose

3. Statomotorisch und geistige Retardierung

4. Weitere Anomalien, insbesondere Herzfehler, Gelenkanomalien und Urogenitalmißbildungen.

Nach Untersuchungen von JONES (1975) und HANSON et al. (1975) wird das fetale Alkoholsyndrom in ausgeprägter Form bei etwa 40% der Kinder alkoholkranker Mütter beobachtet, wobei von HANSON et al. (1975) und von SAMAILLE-VILLETTE et al. (1977) vermutet wird, daß die Alkoholembryopathie unter den angeborenen Störungen, die mit geistiger Retardierung einhergehen, den dritten Rang einnehmen.
In Tierversuchen konnten mit Mäusen (CHERNOFF, 1975; RANDALL, 1977; KRONICK, 1976) und Ratten (SANDOR, 1971; VOLK, 1977) ähnliche Veränderungen erzeugt werden, wobei vor allem niederes fetales Gewicht, Skelettanomalien, Gehirnmißbildungen und Herzfehler der Tiere im Vordergrund standen.

1.3 Pathogenese des fetalen Alkoholsyndroms

Obwohl schwangere Alkoholikerinnen oft in schlechtem sozialen Milieu leben, wenig Rücksicht auf sich nehmen, zusätzlich andere Drogen verwenden, häufig älter als 35 Jahre alt und i.a. unterernährt sind, scheint ein ursächlicher Zusammenhang des fetalen Alkoholsyndroms mit diesen Faktoren ausgeschlossen (ELLIOT et al., 1972; MILLER et al., 1973; NAYE et al. 1973; SANDOR et al., 1971; SMITH et al., 1947; STEIN et al., 1972; CHERNOFF, 1975; RANDALL et al. 1977). NICLOUX (1900) und AKKESSON (1974) zeigten in Versuchen bei Nagetieren, daß Alkohol die Plazenta passiert, KESANIEMI et al. (1975) und SIPPEL et al. (1975) wiesen nach, daß die Plazenta relativ inpermeabel für Acetaldehyd ist und PIKKARINEN et al. (1968), sowie RÄIHÄ et al. (1967) zeigten, daß die Leber des Feten nicht in der Lage ist Äthanol in nennenswerter Menge zu metabolisieren. Des weiteren erzielte CHERNOFF (1975) ein fetales Alkoholsyndrom bei Mäusen, obwohl die Leber der Tiere makroskopisch und mikroskopisch unverändert war.

Zusammengefaßt scheint nach diesen Ergebnissen nicht das Stoffwechselprodukt Acetaldehyd, sondern gerade die mangelnde Metabolisierung von Alkohol im Feten und damit Alkohol selbst für die Schäden verantwortlich zu sein. Ob Alkohol die Hormone, die Atmung oder den Metabolismus der Mutter verändert oder wie andere Drogen den Sauerstofftransport der Plazenta hemmt (WALLGREN et al., 1970; BURNS, 1976) und dadurch zu Schäden führt und inwiefern die Krankheitsphase der Mütter entscheidend ist (MAJEWSKI et al., 1978), ist noch ungeklärt.

1.4 Gonadotropine in und nach der Pubertät

In der Pubertät entwickeln sich die sekundären Geschlechtsmerkmale und die Fähigkeit zur Fortpflanzung (GUPTA, 1974, 1975; 1980; GUPTA et al., 1975). Diese Entwicklung wird durch die Hormone LH und FSH mitbeeinflußt, die in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert werden. Beim Mann bewirkt LH eine Synthesesteigerung von Testosteron in den Leydig-Zwischenzellen. Testosteron wiederum hemmt die Ausschüttung von LH aus der Hypophyse. FSH stimuliert die Spermatogenese und führt zu einer Zunahme des Testesgewichts. Nach GUPTA (1980) nimmt dabei die Gonadotropinsekretion während der Pubertät zu und stimuliert die Gonade, was solange zu einer Steigerung der Testosteronproduktion führt bis sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat. Die Faktoren dieser Änderung sind ebenso wie die Rückkopplungsvorgänge zwischen Hoden und FSH noch unklar (GUPTA, 1980).

Bei Ratten fanden GUPTA et al. (1975) übereinstimmend mit NEGRO-VILAR et al. (1973), daß LH im Serum bis zum 24. Tag unter 50 ng/ml blieb. Ab dem 25. Tag stieg die Serumkonzentration an, erreichte am 30. Tag einen Gipfel von 85 ng/ml und fiel bis zum 40. Tag wieder ab. Die Konzentration blieb bis zum 60. Tag nieder und stieg dann auf Erwachsenenwerte an. Ab dem 70. Tag wurden konstante Werte von etwa 60 ng/ml gemessen.

Dagegen nahm die Serumkonzentration von FSH vom 16. Tag an zu (180 ng/ml) und erreichte am 33. Tag einen Maximalwert (770 ng/ml). Die Werte fielen vom 35. Tag an, d.h. kurz be-

vor reife Spermien in den Tubuli erschienen, wieder ab und erreichten am 40. Tag Erwachsenenwerte von ca. 300 ng/ml.

1.5 Hormonveränderungen durch Alkoholgenuß

Bereits 1926 bemerkte SILVERSTRINI bei Alkoholikern das Zusammentreffen von Leberzirrhose, Gynäkomastie und Hodenatrophie. Heute ist bekannt, daß Alkohol die Serumkonzentration verschiedener Hormone verändert. So führt er durch Hemmung der ADH Ausschüttung zur Polyurie (RUBINI et al., 1955), verändert den Aldosteronspiegel und somit die Elektrolyte und die Insulinausschüttung auf glucosereiche Mahlzeiten (FABRE et al., 1972).
Bei Mäusen konnten BADR et al. (1974) zeigen, daß schon eine fünftägige Alkoholzufuhr den Testosteron-Plasmaspiegel signifikant erniedrigt und eine Korrelation zwischen der Alkoholdosis und dem Abfall des Testosterons besteht. Bei längerer Alkoholzufuhr an männlichen Ratten (Dauer 164 Tage) fanden v. THIEL et al. (1979) trotz guter Protein- und Vitaminzufuhr bei histologisch intakter Leber eine testikuläre Atrophie und einen signifikant erniedrigten Testosteronspiegel. Dabei blieb der LH-Plasmaspiegel unverändert. Wegen der negativen Rückkopplung zwischen LH und Testosteron ist damit ein zentraler Hypothalamus-Hypophysendefekt bei chronischer Alkoholzufuhr möglich. Der FSH-Spiegel dieser Tiere war signifikant erhöht, was mit GUPTA (1980) übereinstimmt, der bei Tieren mit geschädigtem Hodenkeimgewebe einen erhöhten FSH-Plasmaspiegel festgestellt hat.

1.6 Endokrine Veränderungen beim fetalen Alkoholsydrom

Da die Kinder mit fetalem Alkoholsyndrom einen niederen Intelligenzquotient haben (MAJEWSKI et al., 1977; STREISSGUTH et al., 1978) kann bei ihnen auf eine Schädigung des Gehirns geschlossen werden, was histologisch durch CLARREN (1978) und in Tierversuchen durch VOLK (1977) gefunden wurde. Daher muß gefragt werden, ob sich auch die im Gehirn produzierten Hormone verändern. Wegen des bei fetalen Alkoholsyndroms auftretenden Minderwuchses galt das Interesse zuerst dem Wachstumshormon. ROOT et al. (1975), TZE et al. (1976) und MAJEWSKI (1977) bestimmten bei insgesamt 14 Kindern den Wachstumshormonspiegel durch Insulin-Test (insgesamt 10 x) und durch Arginin-Test (insgesamt 9 x) mit dem Ergebnis, daß der Wachstumsrückstand beim fetalen Alkoholsyndrom nicht durch STH-Mangel hervorgerufen wird. Die Funktion von Hypothalamus und Hypophyse untersuchten ROOT et al. (1975) und MAJEWSKI (1977). ROOT führte bei 4 Kindern mit fetalem Alkoholsyndrom, die alle von derselben Mutter stammten (Alter 10 bis 15 Jahre) und alle ein pathologisch verändertes EEG hatten, einen LH-RH Test (LH releasing Hormon) durch. MAJEWSKI berichtet von 3 Kindern, an die eine LH-RH Gabe erfolgte. Die LH und FSH Sekretion war bei insgesamt 6 Kindern normal, ein Mädchen hatte eine pathologisch erhöhte FSH Sekretion (MAJEWSKI, 1977). Ob dies auf eine Gonadenmißbildung zurückzuführen ist, wurde nicht untersucht. Eine eindeutige Aussage über die Achse Hypothalamus-Hypophyse beim fetalen Alkoholsyndrom kann hieraus nicht getroffen werden, da es sich um wenige Untersuchungen handelte, 4 Kinder von derselben Mutter stammten, die Kinder in verschiedenem Alter untersucht wurden und ein Test pathologisch ausfiel.
Die Schilddrüsenfunktion bestimmte MAJEWSKI (1977) bei 10 solchen Kindern. Dabei ergaben sich normale Thyroxin und TSH Werte. ROOT et al. (1975) und TZE et al. (1976) stellten bei 9 Kindern mit fetalem Alkoholsyndrom ebenfalls normale Thyroxinwerte fest. Diese Berichte weisen auf eine intakte Funktion der Schilddrüse hin.

2. PROBLEMSTELLUNG

Die mannigfaltigen Veränderungen, die beim fetalen Alkoholsyndrom vorkommen, werfen die Frage auf, ob hierbei auch Hormonveränderungen auftreten bzw. ob diese die Veränderungen des fetalen Alkoholsyndroms sogar zum Teil hervorrufen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Problem, ob chronischer Alkoholgenuß von weiblichen Ratten während der Schwangerschaft Veränderungen der Hormone LH, FSH oder TSH im Serum ihrer männlichen Nachkommen während der Pubertät (35 Tage) bzw. im Erwachsenenalter (90 Tage) hervorruft.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1 Versuchstiere

Die verwendeten Versuchstiere waren Wistar Ratten aus dem Stall von Ivanovac (Tierzuchtanstalt Kissleg/Allgäu) und deren männliche Nachkommen. Die Tiere wurden in gewöhnlichen Käfigen gehalten (maximal 2 trächtige Muttertiere, bis zu 6 erwachsene und bis zu 15 unreife Tiere).Sie hatten künstliches Licht (von 6.00 bis 19.00 Uhr), Trockenfutter und Wasser bzw. Äthanollösung (hergestellt aus Äthanol der Fa. Merck Nr. 972) ad libitum. Die Muttertiere waren bei Versuchsbeginn 100 Tage alt.

3.2 Versuchsaufbau

Gebärfähige weibliche Ratten wurden nach Zufall in fünf Gruppen eingeteilt. Je nach Gruppe erhielten die Tiere verschiedene Äthanollösungen als einzige Flüssigkeit über verschieden lange Zeiträume angeboten.
Um die Tiere zu befruchten wurden sie im Alter von etwa 115 Tagen mit männlichen Ratten zusammengebracht. Die Äthanolfütterung erfolgte bis zum Ende der Schwangerschaft. Die männlichen Nachkommen dieser Tiere wurden zum Teil am 35. Tag und zum Teil am 90. Tag durch Dekapitation getötet und die Konzentration von FSH, LH und TSH in ihrem Serum radioimmunologisch bestimmt.
Die Gruppen wurden im einzelnen wie folgt eingeteilt:

Gruppe 1: Eine Kontrollgruppe, bestehend aus 5 weiblichen Tieren, die über die ganze Versuchszeit Futter und Wasser nach Belieben bekamen.

Gruppe 2: Fünf weibliche Tiere, denen mit Beginn der Schwangerschaft bis zu deren Ende eine 10 Vol. %ige Äthanollösung als einzige Flüssigkeit ad libitum angeboten wurde.

Gruppe 3: Fünf weibliche Tiere, die wie die Tiere der Gruppe 2 über die Gesamtdauer der Schwangerschaft, jedoch nur mit 2 Vol.% Äthanol, behandelt wurden.

Gruppe 4: Sechs weibliche Tiere, die bereits 15 Tage vor der Schwangerschaft als einzige Flüssigkeit eine 10 Vol%ige Äthanollösung erhielten. Die Äthanolfütterung wurde ebenfalls bis zum Ende der Schwangerschaft durchgeführt.

Gruppe 5: Fünf weibliche Tiere, die zeitlich wie die Tiere der Gruppe 4, jedoch nur mit 2 Vol.% Äthanol, behandelt wurden.

Gruppe	Zahl der Muttertiere	Äthanol Vol. %	Beginn der Äthanolzufuhr	Ende der Äthanolzufuhr
1	n=5	0	-	-
2	n=5	10	Mit Beginn der Tragzeit	Mit Ende der Tragzeit
3	n=5	2	Mit Beginn der Tragzeit	Mit Ende der Tragzeit
4	n=6	10	ca. 15 Tage vor Beginn der Tragzeit	Mit Ende der Tragzeit
5	n=5	2	ca. 15 Tage vor Beginn der Tragzeit	Mit Ende der Tragzeit

Abb. 1 Zufallsgruppenplan

Die Wahl der Alkoholkonzentrationen erfolgte nach einem Vorversuch, in dem der Blutalkoholspiegel bei Tieren, die mit 2, 5, 10 und 20 Vol% Äthanollösung gefüttert worden waren, enzymatisch bestimmt wurde. Dabei ergaben sich übereinstimmend mit VOLK (1977) bei 10 Vol. % Äthanol Blutalkoholwerte von 0,6 mg/ml. Eine höhere Alkoholkonzentration ergab übereinstimmend mit STRUBELT (1974) keine wesentlich höheren Blutalkoholwerte.

3.3 Versuchsdurchführung

Nach der Gruppeneinteilung erfolgte sofort eine Alkoholzufuhr an die Tiere der Gruppen 4 und 5, indem ihnen als einzige Flüssigkeit die in 3.2 angegebene Äthanollösung angeboten wurde.
Vom 13. bis zum 22. Versuchstag wurden alle Tiere nach Gruppen getrennt jeden Abend vier Stunden zu männlichen Tieren ins Käfig gebracht (je eine Gruppe zu zwei männlichen Tieren). Während dieser Zeit hatten die Tiere keinen Zugang zu irgendeiner Flüssigkeit.
Vom 23. Versuchstag an erfolgte auch eine Alkoholzufuhr an die Tiere der Gruppen 2 und 3, die jetzt als einzige Flüssigkeit die in 3.2 angegebene Äthanollösung angeboten bekamen.
Die aufgenommene Alkoholmenge berechnete sich aus der Trinkmenge, die jeden zweiten Tag gemessen wurde. Sie betrug in der Gruppe 2 und 4 durchschnittlich 5,6 g/kg, wobei sie zwischen 4,5 g/kg und 7,5 g/kg schwankte, was mit den Versuchen von VOLK (1977) übereinstimmt, der dabei deutliche Schäden bei den Nachkommen dieser Tiere festgestellt hatte. Bei den Gruppen 3 und 5 ergab sich eine aufgenommene Alkoholmenge von durchschnittlich 1,9 g/kg (1,5-2,5 g/kg).
Nach der Geburt der Jungtiere wurde die Alkoholfütterung beendet und die Jungtiere am 35. Tag von ihrer Mutter getrennt. An diesem Tag erfolgte auch die Dekapitation von 36 männlichen Jungtieren. Die restlichen 33 männlichen Tiere wurden am 90. Tag dekapitiert. Das Serum der Tiere wurde bei -20°C bis zur radioimmunologischen Bestimmung der Hormone TSH, FSH und LH aufbewahrt.

3.4 Radioimmunoassay für FSH, LH und TSH

Die Bestimmungen der Konzentration der Hormone FSH, LH und TSH im Serum der Ratten erfolgte radioimmunologisch nach der Methode, wie sie im Kit von NIAMDD (National Institute of Arthritis and Metabolic Deseasses and Disorders), Bethseda, Md. USA beschrieben wird.
Die Antiseren, gereinigte Hormone für die Jodierung und die Standard Referenz Präparationen wurden von NIAMDD erhalten.
Als zweiter Antikörper wurde Anti-Rabbit-gamma Globulin der Wellcome Laboratories, Beckhamm, G.B. verwendet. Die Jodierung der gereinigten Hormone erfolgte nach der Methode von GREENWOOD et al. (1963)
Nach EICHNER (1975) liegt die Interassay Variation, d.h. die Abweichung des Ergebnisses bei Bestimmung eines Serums mit gleicher Hormonkonzentration in verschiedenen Assays, bei 10 bis 15 %.
Die Intraassay Variation, d.h. die Abweichung bei Mehrfachbestimmung eines Serums mit derselben Hormonkonzentration in einem Assay, beträgt 5 bis 10 %.
Dabei wird die Verläßlichkeit der Methode im wesentlichen durch die Konzentration der beiden Antikörper bestimmt.
Die Standardkurven für die Hormone LH, FSH und TSH (Abb. 2a-c) wurden in dreifacher Ausfertigung angesetzt.
Die Hormonkonzentrationen sind in ng/ml NIAMDD-Rat-LH-RP-1, ng/ml NIAMDD-Rat-FSH-RP-1 und in ng/ml NIAMDD-Rat-TSH-RP-1 angegeben.

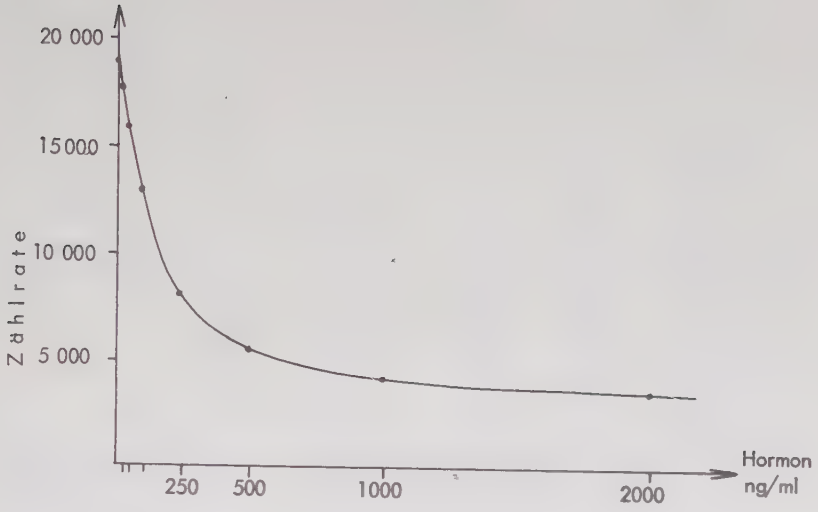

Abb. 2a Standardkurve für LH

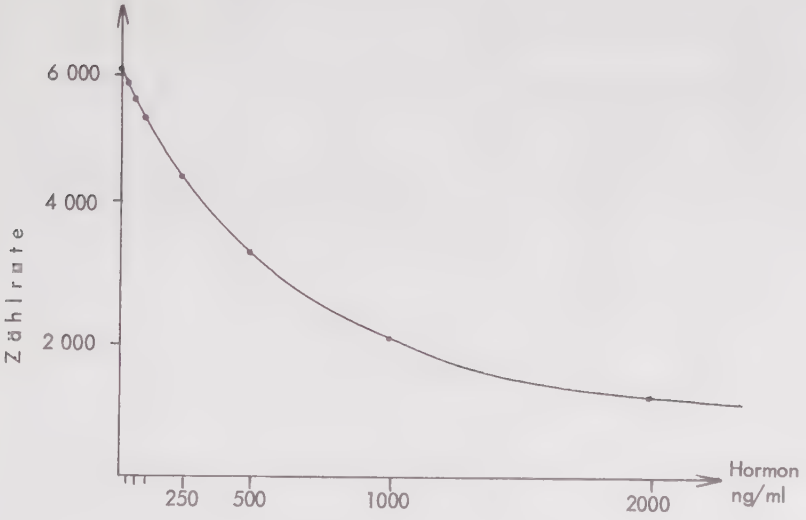

Abb. 2b Standardkurve für FSH

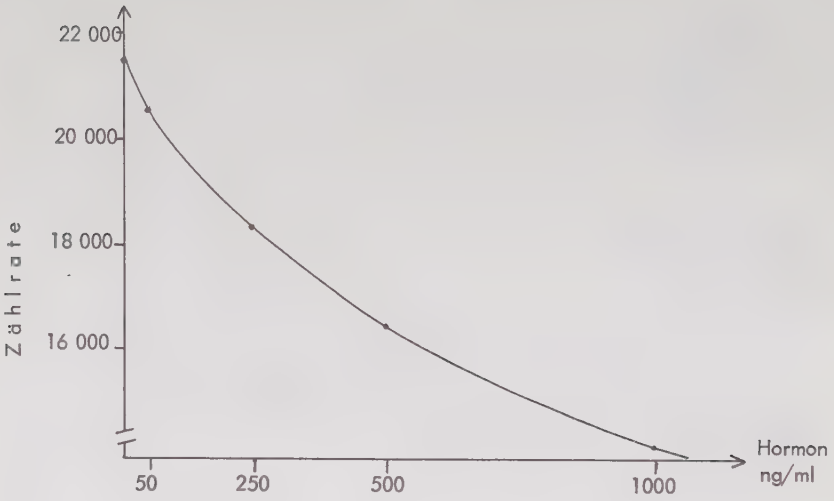

Abb. 2c Standardkurve für TSH

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Wilcoxon-U-Test, wobei das Signifikanzniveau $\alpha < 0{,}01$ betrug.

4. ERGEBNISSE

4.1 Tabelle

Alter 35 Tage

Gruppe	1	2	3	4	5
FSH (ng/ml)	415	325	330	420	370
	425	330	365	435	415
	440	335	375	480	435
	475	375	400	540	480
	505	415	460	560	570
	555	475	490	640	625
		475	550		645
		580	575		
		675			
Mittelwert	469	443	443	512	506
Standardabweichung	54	122	90	84	108
LH (ng/ml)	39,5		22	17	6,5
	50	7,5	24,5	22,5	15,5
	71	11	28	24,5	19,5
	73	11,5	102,5	73,5	58
	73	12,5	105		86
	91,5	26,5	115,5		91,5
		56	120,5		
Mittelwert	66	21	74	34,5	46
Standardabweichung	18,5	18,5	50	26	36
TSH (ng/ml)	100	70	65	110	80
	100	90	90	270	80
	130	100	140	330	85
	225	130	150	360	120
	255	200	180		150
		200	300		150
		220	320		170
		280			320
		320			
Mittelwert	162	179	178	267	144
Standardabweichung	73	87	98	111	79

Alter 90 Tage

Gruppe	1	2	3	4	5
FSH (ng/ml)	225	230	190	255	240
	250	255	235	275	285
	295	255	260	295	290
	310	290	270	305	320
	310	375	275	405	335
	340	400	275	470	380
	375	450			
	480				
Mittelwert	323	322	251	334	308
Standardabweichung	79	85	33	84	48
LH (ng/ml)	25	22	10	6	6
	31,5	27,5	17,5	18	10
	34	30	47,5	18	14,5
	42	31,5	57	27,5	15,5
	50	32,5	60,5	59	27,5
	53,5	57,5	83	100	65
	71,5	86			
	97				
Mittelwert	50,5	41	46	38	23
Standardabweichung	24	22	28	35	22
TSH (ng/ml)	280	100	170	270	320
	350	310	170	290	340
	460	370	250	300	340
	480	390	285	380	360
	495	420	310	395	380
	550	480	370	440	450
	590	660			
	660				
Mittelwert	483	404	259	346	365
Standardabweichung	128	143	79	68	21

Wenige extreme Werte blieben unberücksichtigt. Dies hatte auf die statistische Auswertung keinen Einfluß.

4.2 Plasma FSH-Konzentration männlicher Ratten nach chronischem Alkoholgenuß der Muttertiere in der Schwangerschaft

Abb. 3a zeigt die Plasma FSH-Konzentration in pubertären und erwachsenen Tieren, deren Mütter über die ganze Schwangerschaftsdauer Alkohol erhielten. Jeder Mittelwert entspricht dem Durchschnittsergebnis von 6-8 Tieren.
Bei den pubertären Tieren ist die Streuung in den vorbehandelten Gruppen (2 und 3) im Vergleich zur Kontrollgruppe 1 größer; die Mittelwerte haben jedoch ähnliche Größenordnung, so daß sich kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ergibt ($\alpha < 0{,}01$). Ebenso ergibt ein Vergleich zwischen Tieren, deren Mütter 10 Vol.% Alkohol (Gruppe 2) oder 2 Vol.% Alkohol (Gruppe 3) erhalten haben keine Differenz ($\alpha < 0{,}01$).
Bei den erwachsenen Tieren hat sich der FSH-Spiegel in den vorbehandelten Gruppen parallel zur Kontrolle erniedrigt. Die Werte der vorbehandelten Tiere liegen, ein Wert ausgenommen, alle zwischen dem kleinsten und dem größten Wert der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 1) und die Mittelwerte haben ähnliches Niveau. Bei keinem Vergleich zur Kontrollgruppe, sowie dem Vergleich der Gruppen 2 und 3, ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($\alpha < 0{,}01$).

Abb. 3b: Bei den Tieren, deren Mütter bereits 15 Tage vor Beginn der Schwangerschaft bis zu deren Ende Alkohol bekamen gelten sowohl in der Pubertät, als auch im Erwachsenenalter dieselben Aussagen wie bei Tieren, deren Mütter nur während der Schwangerschaft Alkohol erhielten (Abb. 3a).

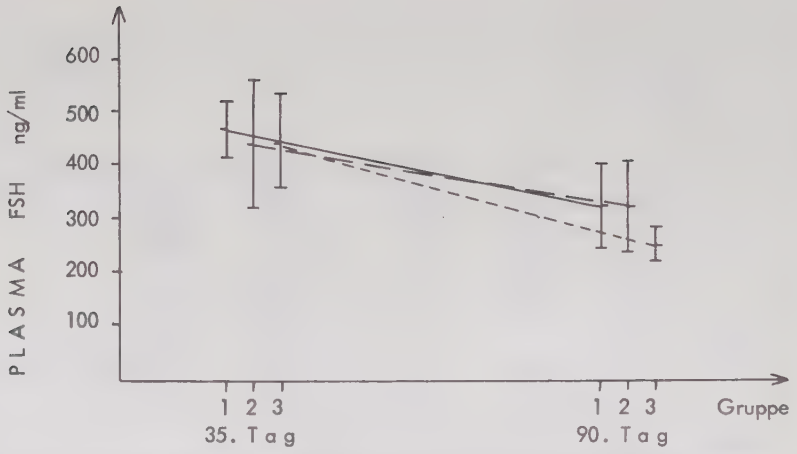

Abb. 3a: Plasma FSH-Konzentrationen männlicher Nachkommen von Tieren, die von Beginn bis zum Ende der Schwangerschaft 10 Vol.% Alkohol (Gruppe 2) bzw. 2 Vol.% Alkohol (Gruppe 3) bekamen im Vergleich zur Kontrollgruppe 1. Links: Tiere in der Pubertät (Alter 35 Tage). Rechts: Tiere im Erwachsenenalter (Alter 90 Tage). ($\bar{x} \pm s_x$).

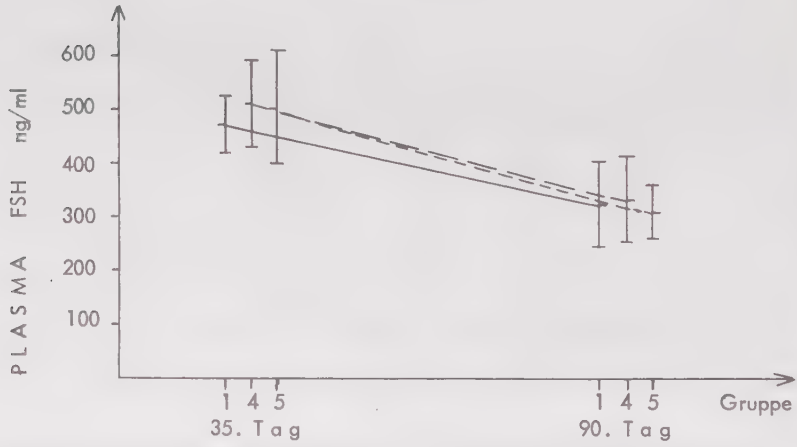

Abb. 3b: Plasma FSH-Konzentrationen männlicher Nachkommen von Tieren, die 15 Tage vor Beginn der Schwangerschaft bis zu deren Ende 10 Vol.% Alkohol (Gruppe 4) bzw. 2 Vol.% Alkohol (Gruppe 5) bekamen im Vergleich zur Kontrollgruppe 1. Links: Tiere in der Pubertät (Alter 35 Tage). Rechts Tiere im Erwachsenenalter (Alter 90 Tage). ($\bar{x} \pm s_x$).

Die prozentuale Abweichung Δ zwischen dem Mittelwert der FSH Serumkonzentration behandelter Gruppen und dem Mittelwert der Kontrollgruppe ist in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 2

Gruppe	35. Tag		90. Tag	
	% des Kontrollgruppenmittelwerts	Δ	% des Kontrollgruppenmittelwerts	Δ
2	95	- 5	100	± 0
3	95	- 5	78	- 22
4	109	+ 9	103	+ 3
5	108	+ 8	95	- 5

Man erkennt eine sehr geringe prozentuale Abweichung bei den 35 Tage alten Tieren (< 10%). Bei den erwachsenen Tieren (90.Tag) ist die Abweichung in Gruppe 3 mit 22 Prozent am größten. Die anderen Gruppen haben einen fast identischen Mittelwert (Abweichung ≤ 5%).

4.3 Plasma LH-Konzentration männlicher Ratten nach chronischem Alkoholgenuß der Muttertiere in der Schwangerschaft

In Abb. 4 ist der LH-Plasmaspiegel von pubertären und erwachsenen Tieren nach Fütterung von Alkohol an die Muttertiere über die ganze Schwangerschaftsdauer (Abb. 4a) bzw. schon 15 Tage vorher (Abb. 4b) dargestellt. Jeder Mittelwert entspricht dem Durchschnittsergebnis von 4-8 Tieren.

Abb. 4a: In der Pubertät (35. Tag) haben Tiere aus der 10 Vol.% Alkoholgruppe (Gruppe 2) überwiegend niedere LH-Plasmakonzentrationen. Der Mittelwert liegt hier noch unter dem kleinsten Kontrollgruppenwert. Bei der 2 Vol.% Alkoholgruppe (Gruppe 3) streuen die LH-Spiegel der pubertären Tiere viel stärker als die der Kontrolltiere. In beiden Gruppen haben sich bei den erwachsenen Tieren die LH-Werte den Werten der Kontrollgruppe angeglichen. Ein Signifikanztest ergibt sowohl bei den pubertären, als auch bei den erwachsenen Tieren bei allen Vergleichen zu den Kontrolltieren, sowie zwischen Gruppe 2 (10 Vol.%) und Gruppe 3 (2 Vol.%) keinen signifikanten Unterschied ($\alpha < 0.01$).

Abb. 4b: Die pubertären Gruppen, deren Mütter schon 15 Tage vor Schwangerschaftsbeginn Alkohol erhielten, verhalten sich ähnlich wie die Gruppen, deren Mütter erst mit Schwangerschaftsbeginn behandelt wurden (Abb. 4a). Die Tiere der 10 Vol.% Gruppe haben, verglichen mit den Tieren der Kontrollgruppe, niedere LH-Werte; die Werte der 2 Vol.% Gruppe streuen stark.
Bei den erwachsenen Tieren finden sich sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in den behandelten Gruppen viele niedere LH-Werte (vgl. auch Tabelle 1).
Bei pubertären und erwachsenen Tieren ergibt sich bei keinem Vergleich ein signifikanter Unterschied ($\alpha < 0,01$).

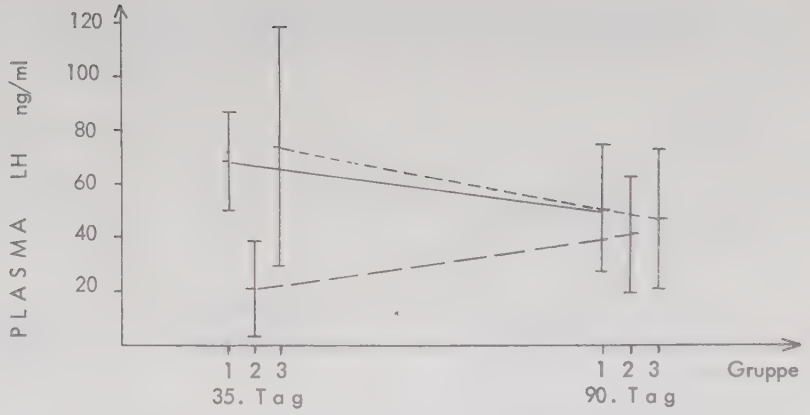

Abb. 4a: Plasma LH-Konzentrationen männlicher Nachkommen von Tieren, die von Beginn bis zum Ende der Schwangerschaft 10 Vol.% Alkohol (Gruppe 2) bzw. 2 Vol.% Alkohol (Gruppe 3) bekamen im Vergleich zur Kontrollgruppe 1. Links: Tiere in der Pubertät (Alter 35 Tage). Rechts: Tiere im Erwachsenenalter (Alter 90 Tage). ($\bar{x} \pm s_x$).

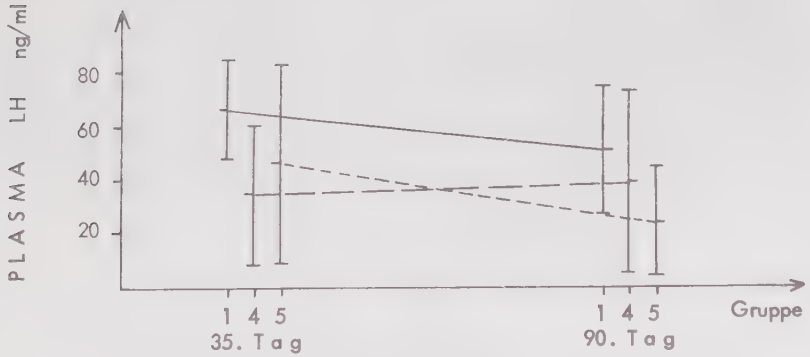

Abb. 4b: Plasma LH-Konzentrationen männlicher Nachkommen von Tieren, die 15 Tage vor Beginn der Schwangerschaft bis zu deren Ende 10 Vol.% Alkohol (Gruppe 4) bzw. 2 Vol.% Alkohol (Gruppe 5) bekamen im Vergleich zur Kontrollgruppe 1. Links: Tiere in der Pubertät (Alter 35 Tage). Rechts: Tiere im Erwachsenenalter (Alter 90 Tage). ($\bar{x} \pm s_x$).

Die prozentuale Abweichung Δ zwischen dem Mittelwert der LH Serumkonzentration behandelter Gruppen und dem Mittelwert der Kontrollgruppe ist in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 3

Gruppe	35. Tag		90. Tag	
	% des Kontrollgruppenmittelwerts	Δ	% des Kontrollgruppen mittelwerts	Δ
2	32	- 68	81	- 19
3	112	+ 12	91	- 9
4	52	- 48	75	- 25
5	70	- 30	46	- 54

In der Pubertät ergibt sich bei den Gruppen, deren Muttertiere viel Alkohol während der Schwangerschaft erhalten haben (Gruppe 2 und 4) eine starke Erniedrigung der LH Mittelwerte.
Bei den erwachsenen Tieren zeigt lediglich der LH Mittelwert in Gruppe 5 eine stärkere Erniedrigung (54%).

4.4 Plasma TSH-Konzentration männlicher Ratten nach chronischem Alkoholgenuß der Muttertiere in der Schwangerschaft

Abb. 5a und 5b zeigen die TSH-Plasmakonzentration von pubertären und erwachsenen Tieren nach verschiedener Alkoholbehandlung der Muttertiere. Jeder Mittelwert entspricht dem Durchschnittsergebnis von 4 - 9 Tieren.

Ein statistischer Vergleich bei pubertären Tieren, deren Mütter erst mit Beginn der Schwangerschaft Alkohol erhielten (Abb. 5a), ergibt bei den Gruppen 2 und 3 keinen Unterschied zur Kontrollgruppe, sowie untereinander ($\alpha < 0{,}01$). Bei den erwachsenen Tieren, die im Durchschnitt höhere TSH-Spiegel als die Tiere in der Pubertät aufweisen, liegen die Mittelwerte der behandelten Gruppen 2 und 3 zwar niederer als die der Kontrollgruppe, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant. Dasselbe gilt beim Vergleich zwischen behandelten Tieren der 10 Vol.% Alkohol-Gruppe 2 und der 2 Vol.% Alkohol-Gruppe 3.

Abb. 5b: Tiere, deren Mütter bereits 15 Tage vor Beginn der Schwangerschaft mit Alkohol gefüttert wurden zeigen ebenfalls, sowohl in der Pubertät als auch im Erwachsenenalter, keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe ($\alpha < 0{,}01$). Dasselbe gilt, wenn Tiere der 10 Vol.% Alkohol-Gruppe 4 und der 2 Vol.% Alkohol-Gruppe 5 verglichen werden.

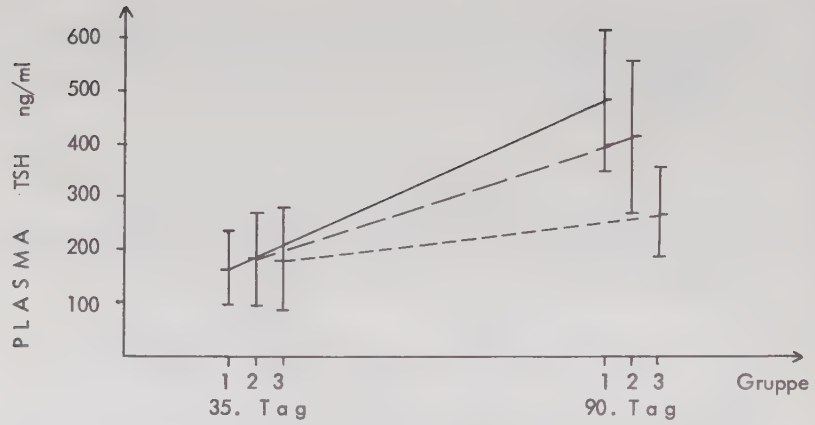

Abb. 5a: Plasma TSH-Konzentrationen männlicher Nachkommen von Tieren, die von Beginn bis zum Ende der Schwangerschaft 10 Vol.% Alkohol (Gruppe 2) bzw. 2 Vol.% Alkohol (Gruppe 3) bekamen im Vergleich zur Kontrollgruppe 1. Links: Tiere in der Pubertät (Alter 35 Tage). Rechts: Tiere im Erwachsenen-Alter (Alter 90 Tage). ($\bar{x} \pm s_x$).

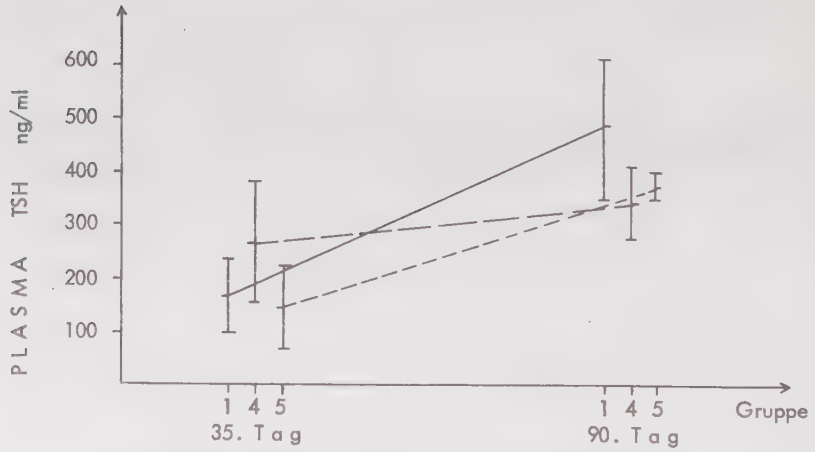

Abb. 5b: Plasma TSH-Konzentrationen männlicher Nachkommen von Tieren, die 15 Tage vor Beginn der Schwangerschaft bis zu deren Ende 10 Vol.% Alkohol (Gruppe 4) bzw. 2 Vol.% Alkohol (Gruppe 5) bekamen im Vergleich zur Kontrollgruppe 1. Links: Tiere in der Pubertät (Alter 35 Tage). Rechts: Tiere im Erwachsenenalter (Alter 90 Tage). ($\bar{x} \pm s_x$).

Die prozentuale Abweichung Δ zwischen dem Mittelwert der TSH Serumkonzentration behandelter Gruppen und dem Mittelwert der Kontrollgruppe ist in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4

Gruppe	35. Tag		90. Tag	
	% des Kontrollgruppenmittelwerts	Δ	% des Kontrollgruppenmittelwerts	Δ
2	110	+ 10	84	- 16
3	110	+ 10	54	- 46
4	165	+ 65	72	- 28
5	89	- 11	76	- 24

Bei den Tieren in der Pubertät weicht lediglich die Gruppe 4 mit 65 Prozent Erhöhung stärker ab. Alle anderen Gruppen haben eine geringe Differenz von ca. 10 Prozent.
Im Erwachsenenalter liegen die Mittelwerte der behandelten Gruppen im Vergleich zur Kontrolle um 16 bis 28 Prozent niedriger, mit Ausnahme des Mittelwerts in Gruppe 3, der um minus 46 Prozent abweicht.

5. DISKUSSION

5.1 Diskussion der Methode

Wie jede Arbeit, stellt auch diese einen Kompromiß zwischen dem technisch und zeitlich möglichen sowie dem wünschenswerten dar, viele Ergebnisse zur Erzielung einer guten Aussage zu erhalten. Erste Probleme ergaben sich durch die Notwendigkeit der Untersuchung von Tieren. Sie bestanden in den Fragen: Welche Tiere sollen verwendet werden, in welcher Weise, in welcher Dosis und über welchen Zeitraum soll Alkohol gefüttert werden und wieviel Tiere müssen gehalten werden, um genügend männliche Jungtiere zu erhalten?
Einige dieser Probleme wurden in einem Vorversuch geklärt. Die Alkoholdosen von 10 Vol.% und 2 Vol.% wurden gewählt, da bekannt ist, daß die 10 Vol.% Dosis Schäden verursacht (VOLK, 1972). Im Vorversuch gemessene Blutalkoholspiegel stimmen mit den Ergebnissen von VOLK überein. Eine 20 Vol.% Dosis ergab nur einen wenig höheren Blutalkoholspiegel.
Mit der 2 Vol.% Alkoholgabe sollte untersucht werden, ob bereits das regelmäßige Trinken von geringen Mengen Alkohol in der Schwangerschaft, wie dies in unserer Gesellschaft weit verbreitet ist, Hormonveränderungen verursacht.
Einige Muttertiere haben einen Teil der Jungtiere getötet, ungeklärt bleibt, ob diese Tiere durch Alkohol besonders geschädigt waren, da auch in der Kontrollgruppe Jungtiere von den Muttertieren getötet wurden.
Um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, ist es wünschenswert, möglichst viele Parameter zu bestimmen. Parallel zu dieser Arbeit bestimmte LAICHINGER (1980) Testosteron, Dihydrotestosteron, Körper- und Hodengewicht der Tiere. Wünschenswert wäre die Hormonbestimmung in der Pubertät und im Erwachsenenalter, sowie eine Bestimmung aller Hormone (LH, FSH, TSH, Testosteron, Dihydrotestosteron) und die Durchführung eines LH-RH Tests bei jedem einzelnen Tier gewesen. Wegen der benötigten Serummenge war dies nicht möglich, die Tiere mußten in der Pubertät zur Gewinnung von genügend Serum getötet werden.

Durch neuerdings im Handel befindliche Radioimmunoassays für Testosteron und Dihydrotestosteron, die geringe Serummengen benötigen, scheinen in Zukunft Verlaufsbeobachtungen bei demselben Tier möglich.
Aus zeitlichen Gründen konnte eine makro- und mikroskopische Organuntersuchung der Tiere nicht durchgeführt werden. Nach VOLK (1977) ist bei den Tieren der 10 Vol.% Alkoholgruppe eine Gehirnveränderung sehr wahrscheinlich. Um obige Fragen zu bewältigen, wurden in vorliegendem Versuch Ratten gewählt, da sich diese schnell und leicht vermehren, sich genügend Serum bei ihnen gewinnen läßt und Ergebnisse über die Konzentration der untersuchten Hormone im Serum während der sexuellen Reifung vorliegen (GUPTA et al. 1975).

5.2 Gonadotropine

Ergebnisse, ob Hypophysenhormone durch Alkoholgenuß während der Schwangerschaft bei den Nachkommen verändert sind, liegen aufgrund Untersuchungen weniger Kinder mit fetalem Alkoholsyndrom, bisher nur bei ROOT et al. (1975), TZE et al. (1976) und MAJEWSKI (1977), vor. Sie deuten auf keine Beeinflussung der Gonadotropine bzw. der Kette Hypothalamus-Hypophyse-Gonade.
Bei den hier untersuchten Hormonen LH und FSH ergab der Signifikanztest bei keinem Vergleich der Gruppen zur Kontrollgruppe einen Unterschied. Somit muß nach mathematischen Gesichtspunkten geschlossen werden, daß im vorliegenden Versuch Alkohol in der Schwangerschaft keine Auswirkungen auf den Gonadotropinplasmaspiegel der männlichen Nachkommen in der Pubertät oder im Erwachsenenalter hat.

5.2.1 Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

Tiere mit geschädigtem Hodenkeimgewebe zeigen erhöhte FSH Plasmaspiegel (GUPTA, 1980). Im vorliegenden Versuch streuen die FSH Plasmaspiegel bei den pubertären Tieren in allen Gruppen zwar stärker als die Kontrollgruppenwerte, jedoch verteilen sie sich in jeder Gruppe um einen Mittelwert, der dieselbe Größenordnung wie der der Kontrollgruppe hat.

Im Erwachsenenalter finden sich übereinstimmend mit GUPTA et al. (1975) niedere FSH-Spiegel. Die Werte aller behandelten Gruppen liegen hier im Streubereich der Kontrollgruppe.

Somit kann gefolgert werden, daß im vorliegenden Versuch Alkohol in der Schwangerschaft zu keiner Schädigung des Hodenkeimgewebes der Nachkommen geführt hat.

Bei Diskussion der Mittelwertdifferenzen (Tabelle 2) muß berücksichtigt werden, daß die Intraassay Variation bis zu 10 Prozent betragen kann. Eine Abweichung der FSH Mittelwerte unter 10 Prozent, wie sie bei den Tieren in der Pubertät und bei den erwachsenen Tieren (Ausnahme Gruppe 3) vorliegt, ist daher extrem nieder und kann als identisch mit dem Kontrollgruppenmittelwert angesehen werden.

Die Abweichung bei den erwachsenen Tieren der Gruppe 3 von 22 Prozent muß immer noch als gering erachtet werden. Damit zeigt die Mittelwertanalyse, daß im vorliegenden Versuch durch Alkoholgabe keine Beeinflussung der durchschnittlichen FSH Serumkonzentration besteht.

Dies bestätigt obige Folgerung, daß keine Hodenkeimgewebsschädigung der untersuchten Tiere vorliegt.

5.2.2 Luteinisierendes Hormon (LH)

Beim Vergleich der LH Plasmawerte der pubertären Tiere finden sich in den vorbehandelten Gruppen viele Tiere mit niederer LH Konzentration im Plasma. Bei den Gruppen 2 und 4, also solchen mit hoher Alkoholkonzentration (10 Vol.%) ergeben sich fast nur niedere LH Werte, während die Gruppen mit 2 Vol.% Alkohol (Gruppen 3 und 5) neben niederen auch hohe LH Werte aufweisen (vgl. Tabelle 1).
Nach LAICHINGER haben die Tiere der Gruppen 2 bis 5 auch Testosteronspiegel im unteren Normbereich. Wegen der negativen Rückkopplung zwischen LH und Testosteron (GUPTA 1980) kann der Testosteronspiegel somit die niederen LH Werte nicht erklären. Ob dies durch eine Funktionsstörung hypothalamischer Kerne einiger Versuchstiere erklärbar wäre, müßte durch einen LH-RH-Test untersucht werden.
Bei 7 Kindern mit fetalem Alkoholsyndrom, bei denen ein LH-RH-Test durchgeführt wurde (ROOT et al., 1975; MAJEWSKI, 1977), fiel nur ein Test pathologisch aus, was darauf hindeutet, daß die Funktion des Hypothalamus im Regelkreis nicht verändert ist.
Bei der Mittelwertanalyse (vgl. Tabelle 3) scheint eine Veränderung der LH Serumkonzentration pubertärer Tiere durch Genuß von viel Alkohol möglich zu sein, wenn man beachtet, daß

- die Mittelwerte von Gruppe 2 und 4 stark erniedrigt sind,
- die Muttertiere dieser Gruppen jeweils 10% Alkohol erhielten,
- in Gruppen mit 2 Vol.% Alkohol der Mittelwert der lange vorbehandelten Gruppe 5 nur noch mäßig erniedrigt ist (-30%), während in Gruppe 3 nur eine unwesentliche Mittelwertveränderung (+12%) besteht.

Ob eine Veränderung im Hypothalamus oder Hypophysenvorderlappen vorliegt, ob die Tiere später in die Pubertät eingetreten sind oder ob die Abweichung zufällig ist, kann jedoch nicht entschieden werden. GUPTA et al. (1975) zeigten, daß der LH Mittelwert bei normalen Tieren zwischen dem 30. und 35. Tag um bis zu 50% des Maximalwertes schwankt (vgl. Abb.6). Auf eine mögliche Klärung durch einen LH-RH Test wurde bereits oben hingewiesen.

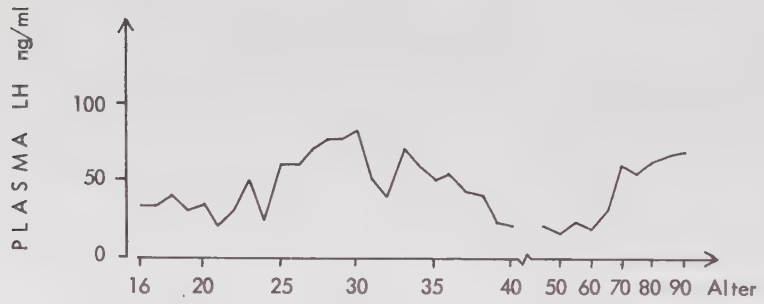

Abb.6: Plasma LH Spiegel in normalen männlichen Ratten während der sexuellen Reifung (entnommen aus GUPTA et al., 1975).

Die erwachsenen Tiere der Kontrollgruppe haben übereinstimmend mit den Untersuchungen von GUPTA (1974) einen niederen LH Spiegel, sodaß die ebenfalls niederen LH Werte der Versuchsgruppen als normal angesehen werden müssen. Die Mittelwerte aller behandelten Gruppen liegen niederer als die der Kontrollgruppe. Nur in Gruppe 5 ergibt sich eine größere Differenz von minus 54 Prozent zur Kontrolle. Damit kann diese Abweichung als zufallsbedingt angesehen werden. Die Mittelwertanalyse deutet folglich auf keine Beeinflussung der LH-Serumkonzentration im Erwachsenenalter.

5.3 Thyreotropes Hormon (TSH)

Über den Einfluß von chronischem Alkoholgenuß in der Schwangerschaft auf die Schilddrüsenfunktion der Kinder wird von ROOT et al. (1975), TZE et al. (1976) und MAJEWSKI (1977) berichtet. Die Autoren untersuchten bei insgesamt 19 Kindern mit fetalem Alkoholsyndrom den Thyroxinspiegel. Bei 9 solchen Kindern führten sie einen TRH-Test durch und bei 10 solchen Kindern bestimmten sie die TSH Konzentration im Plasma. Dabei lagen alle bestimmten Werte im Normbereich. Die vorliegenden TSH Ergebnisse zeigen in den vorbehandelten Gruppen bei den pubertären Tieren eine größere Streuung der Werte um die Mittelwerte. Der Vergleich der Mittelwerte zeigt nur eine Abweichung von etwa 10% (Ausnahme Gruppe 4). Unter Berücksichtigung der Intraassay Variation (vgl. Kap. 3.4) können diese Mittelwerte als identisch mit dem Kontrollwert angesehen werden. Die alleinige Abweichung in Gruppe 4 mit 65 Prozent kann demnach als zufallsbedingt angesehen werden. Die behandelten erwachsenen Tiere haben fast ausschließlich eine TSH Konzentration im Streubereich der Kontrolltiere; ihre Mittelwerte sind erniedrigt.
Die in den Gruppen 2, 4 und 5 festgestellte Abweichung von 16 bis 28 Prozent kann noch als gering angesehen werden. Die Erniedrigung in Gruppe 3 um 46 Prozent muß daher als zufallsbedingt beurteilt werden und läßt keine Schlüsse auf Hormonveränderungen zu.
Eine Veränderung der TSH Plasmakonzentration und damit der Schilddrüsenfunktion und insbesondere des Regelkreises Hypophyse-Hypothalamus-Schilddrüse ist damit, auch in Übereinstimmung mit den obigen Literaturberichten, nicht festzustellen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung der Wirkung von chronischen Alkoholgaben an schwangere Ratten auf ihre männlichen Nachkommen.
Es erfolgt eine Darstellung der bisher bekannten Schäden auf die Nachkommenschaft, der Untersuchungen über die Pathogenese dieser Schäden sowie der Ergebnisse von Tierversuchen.
Im eigenen Versuch werden die männlichen Nachkommen daraufhin untersucht, ob sich im Serum während der Pubertät oder im Erwachsenenalter Veränderungen der Hormone FSH, LH und TSH ergeben.
Die Rattenmütter werden in 5 Gruppen eingeteilt:

1. Normale Fütterung über die gesamte Versuchszeit
2. Ab Beginn der Schwangerschaft bis zu deren Ende
   a) Gabe von 10 Vol.% Äthanollösung
   b) Gabe von 2 Vol.% Äthanollösung
3. 15 Tage vor Beginn der Schwangerschaft bis zu deren Ende
   a) Gabe von 10 Vol.% Äthanollösung
   b) Gabe von 2 Vol.% Äthanollösung.

Es wird über die Ergebnisse der FSH, LH und TSH Bestimmungen im Plasma der Untersuchungstiere sowie über einen Vergleich der Mittelwerte berichtet.
Die Untersuchungsergebnisse zeigen keine signifikante Veränderung der FSH, LH und TSH Plasmakonzentration weder im Vergleich zur Kontrollgruppe mit normaler Fütterung noch im Vergleich von Tieren zeitlich gleich behandelter Gruppen.
Bei dem Mittelwertvergleich zeigt sich folgendes:
Die FSH-Mittelwerte sind sowohl in der Pubertät als auch im Erwachsenenalter fast identisch mit den Kontrollgruppenmittelwerten und bestätigen damit das statistische Ergebnis.
Der LH-Mittelwertvergleich läßt eine Veränderung durch hohe Alkoholdosis in der Pubertät (Gruppe 2 und 4) vermuten, da hier eine starke Erniedrigung der Mittelwerte gefunden wurde. Eine genaue Klärung kann nur ein LH-RH Test erbringen. Im Erwachsenenalter sind diese Veränderungen nicht mehr ausgeprägt.

Die TSH-Mittelwertdiskussion ergibt im Vergleich zur Statistik keine weiteren Hinweise.
Damit scheint Alkoholaufnahme in der Schwangerschaft in den beschriebenen Dosen keine Schädigung des Hodenkeimgewebes und der Schilddrüse, weder in der Pubertät noch im Erwachsenenalter, hervorzurufen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

AKKESON,C.: Autoradiographic studies on the distribution of ^{14}C-2-ethanol and its non-volatile metabolites in the pregnant mouse. Arch. Int. Pharmacodyn. et de Theraphie 209, 296-304 (1974)

BADR,M. and BARTKE,A: Effect of ethyl alcohol on plasma testosteron level in mice. Steroids 23, 921-927 (1974)

BIERICH,J.R., MAJEWSKI,F., MICHAELIS,R. und TILINER,I.: Über das embryofetale Alkoholsyndrom. Europ.J. Pediat. 121, 155-177 (1976)

BIERICH,J.R.: Pränatale Schädigung durch Alkohol. Internist 19, 131-139 (1978)

BURNS,B., GURTNER,G.: Oxygen transport. Johns Hopkins Med. J. 27, 18-27 (1976)

CHERNOFF,G.: A mouse model of the fetal alcohol syndrome. Teratology 11, 14 A (1975)

CLARREN,S.K. and SMITH,D.W.: The fetal alcohol syndrome N.Engl. J. Med. 298, 1067-1070 (1978)

COMBEMALE,F.: La descendance des alcooliques. Miscell. Nervous System 82, 14-213 (1888)

EICHNER,M.: Hypothalamische-Hypophysäre-Gonadale Achse und deren Veränderungen im Verlauf der Pubertät in männlichen Ratten. Dipl. Arbeit Fachbereich Biologie (1975)

ELLIOT,K., KNIGHT,J.: Lipids malnutrition and the developing brain. Ciba Found. Sympos. jointly with the Nestle Found. Amsterdam-London-New York: Assoc. Scientif. Publishers (1972)

FABRE,L.F., HOWARD,P.Y., FARMER,R.W.: Endocrine abnormalities in male alcoholic subjects. Texas Medicine 68, 88-92 (1972)

FEUERLEIN,W.: Stand der Alkoholismusforschung Nervenarzt 50, 267-276 (1979)

GORDON,G.G., ALTMAN ,K., SOUTHERN,A.L., RUBIN,E. and LIEBER,C.S.: Effect of alcohol (ethanol) administration on sexhormone metabolism in normal men. N. Engl. J.Med. 295, 793 (1976)

GUPTA,D.: Inhärente Tendenz zur Weiblichkeit. Hormone und die Kontrolle der männlichen Sexualfunktion. Sexualmedizin 3, 68-74 (1974)

GUPTA,D.: Changes in the gondal and adrenal sterois patterns during puberty. Clin. Endocr. Med. 4, 27-56 (1975)

GUPTA,D.: Hormone im Kindesalter. Schattauer Verlag (1980)

GUPTA,D., RAGER,K., ATTANASIO,A., KLEMM,W. and EICHNER,M.: Sex steroid hormones during multiphase pubertal developments. Journal of Steroid Biochemistry 6, 859-868 (1975)

GUPTA,D., RAGER,K., ZARZYCKI,J. and EICHNER,M.: Levels of LH, FSH, testosterone and dihydrotestosterone in the circulation of sexually maturing intact male rats and after orchidectomy and experimental bilateral cryptorchismus. J.Endocrinology 66, 183-193 (1975)

GREENWOOD,F.C., HUNTER,W.M. and GLOVER,J.S.: The preparation of J-131 labelled human growth hormon of high specific radioactivity. Biochemical Journal 89, 114-123 (1963)

HANSON,J.W., JONES,K.L. and SMITH,D.W.: Fetal alcohol syndrome. Experience with 41 patients. J. Amer. med. ASS. 235, 1458-1460 (1975)

JONES,K.L., SMITH,D.W., ULLELAND,CHR., STREISSGUTH,A.P.: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. Lancet I, 1267-1271 (1973)

JONES,K.L., SMITH,D.W.: Recognition of the alcohol syndrome in early infancy. Lancet II, 999-1001 (1973)

JONES,K.L., SMITH,D.W., STREISSGUTH,A.P., MYRIANTHOPOULOS,N.C.: Outcome in offspring of chronic alcoholic women. Lancet I, 1076-1078 (1974)

JONES,K.L., SMITH,D.W.: The fetal alcohol syndrome. Teratology 12, 1-10 (1975)

KESANIEMI,Y.A. and SIPPEL,H.W.: Placental and fetal metabolism of acetaldehyd in rat.I. Contents of ethanol and acetaldehyd in placenta and fetus of the pregnat rat during ethanol oxidation. Acta. Pharmacol. et Toxicol. 37, 43-48 (1975)

KRONICK,J.B.: Teratogenic effects of ethylalcohol addministered to pregnant mice. Amer.J. Obstet.Gynec. 124, 676-680 (1976)

LAICHINGER,R.: Wirkung der Langzeit-Alkoholfütterung weiblicher Ratten auf einige Sexualhormone im Serum der männlichen Nachkommen verschiedener Reifestadien. Dissertation aus der Kinderklinik Tübingen. (Im Druck)

LEIBER,B., OLBRICH,G.: Embryopathisches Alkoholismus-Syndrom. Mschr. Kinderheilkd. 124, 43-46 (1976)

LEMOINE,P., HARROUSSEAU,J., BORTEYRN,J.P., MENNET,J.C.: Les enfants de parents alcooliques anomalies obervées à propos de 127 cas. Quest. med. 25, 477-482 (1968)

LÖSER,H., MAJEWSKI,F., APITZ,J., BIERICH,J.R.: Kardiovaskuläre Fehlbildungen bei embryo-fetalem Alkohol-Syndrom. Klin. Paediat. 188, 233-240 (1976)

MAJEWSKI,F.: Untersuchungen zur Alkoholembryopathie. Habilitation Kinderklinik Tübingen (1977)

MAJEWSKI,F., BIERICH,J.R., LÖSER,H., MICHAELIS,R., LEIBER,B., BETTECKER,F.: Zur Klinik und Pathogenese der Alkohol-Embryopathie. Münch. med. Wschr. 118, 1635-1642 (1976)

MAJEWSKI,F., BIERICH,J.R., MICHAELIS,R., LÖSER,H., LEIBER,B.: Über die Alkohol-Embryopathie, eine häufige intrauterine Schädigung. Mschr. Kinderheilkd. 125, 445-446 (1977)

MAJEWSKI,F., BIERICH,J.R., SEIDENBERG,J.: Zur Häufigkeit und Pathogenese der Alkoholembryopathie. Mschr. Kinderheilkd. 126, 284-285 (1978)

MILLER,H.C., HASSANEIN,K.: Fetal malnutrition in white newborn infants. Maternal factor. Pediatrics 52, 504 (1973)

MULVIHILL,J.J. and YEAGER,A.M.: Fetal alcohol syndrom. Teratology 13, 345-348 (1976)

NAYE,R.L., BLANC,W., PAUL,C.: Effects of maternal nutrition on the human fetus. Pediatrice 52, 494 (1973)

NEGRO-VILAR,A., KRULICH,L. and Mc.CANN,S.M.: Changes in serum prolactin and gondotropins during sexual development of the male rat. Endocrinology 93, 660-664 (1973)

NICLOUX,M.: Passage de l'alcool ingere de la mère au fetus et passage de l'alcool ingere dans le lait, en particuliers chez la femme. Obstetrique 5, 97-132 (1900)

PIKKARINEN,P.H. and RÄIHÄ,N.C.R.: Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver. Pediat. Res. 1, 165 (1967)

RÄIHÄ,N.C.R., KOSKINEN,M. and PIKKARINNEN,P.H.: Developmental changes in alcohol dehydrogenase activity in rat and guinea-pig liver. Biochem.J. 103, 623-626 (1967)

RANDALL,C.L., TAYLOR,M.D. and WALKER,D.W.: Ethanol induced malformation in mice. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1, 219-223 (1977)

ROOT, A.W., REITER,E.O., ANDRIOLA,M. and DUCKET,G.: Hypothalamic-pituitary function in the fetal alcohol syndrome. The Journal of Pediatrics 87, 585-588 (1975)

RUBINI,M.E., KLEEMAN,C.R., LAMDIN ,E.: Studies on alcohol diuresis. I. The effect of ethyl ingestition on water electrolyte and acid-base metabolism. J.Clin. Invest. 34, 439-447 (1955)

SAMAILLE-VILLETTE,Ch., SAMAILLE,P.P.: Le syndrome d'alcoolisme fetal. A propos de 47 observations. Thèse des medicine, Lille 1976 Nouv. Presse Med. 6, 1763 (1977)

SANDOR,S. and AMELS,D.: The action of aethanol on the prenatal development of albino rats (an attempt of multiphasic screening). Rev.Roum. d'embryol. 8, 105-118 (1971)

SILVERSTRINI,R.: Gynecomastia in mem with cirrhosis of liver. Riforma Med. 42, 701-704 (1926)

SIPPEL,H.W. and KESANIEMI,Y.A.: Placental and fetal metabolism of acetaldehyd in the rat. II. Studies on metabolism of acetaldehyd in the isolated placenta and fetus. Acta Pharmacol. et Toxicol. 37, 49-55 (1975)

SMITH,C.J.: Effects of maternal under-nutrition upon the newborn infant in Holland. (1944-1945) J.Pediat. 30, 229 (1947)

STEIN,Z., SUSSER,M., SAENGER,G., MAROLLA,F.: Nutrition and mental performance. Science 178, 708 (1972)

STOCKARD,C.R.: An experimental study of radical degeneration in mammals treated with alcohol. Arch.Intern. Med. 10, 369-393 (1912)

STOCKARD,C.R. and CRAIG,D.M.: An experimental study of the influence of alcohol on the germ cells and the developing embryos of mammals. Arch. Entw. Mech. 35, 569-597 (1912)

STOCKARD,C.R. and PAPANICOLAOU,G.: A further analysis of the hereditary transmission of degeneracy and deformities by the descendants of alcoholiced mammals. Amer. Naturalist 50, 65-88 (1916)

STOCKARD,C.R. and PAPANICOLAOU,G.: Further studies on the modification of the germ cell in mammals: The effect of alcohol on treated guinea pigs and and their descendants. J.Exp. Zool. 26, 119-226 (1918)

STREISSGUTH,A.P., HERMAN,C.S. and SMITH,D.W.. Intelligence, behavior and dysmorphogenesis in the fetal alcohol syndrome: A report on 20 patients. The Journal of Pediatrics 92, 363-367 (1973)

STRUBELT,O., SIEGERS,C.P., BREINING,H.: Comperative study of the absorption elemination and acute hepatotoxic action of ethanol in guinea pigs and rats. Arch. Toxicol. 32, 83-95 (1974)

van THIEL,D.H., GAVALER,J.S., CORB.F.C., SHERINGS,R.J. and LESTER,R.: Alcohol-induced testicular atrophy in the adult male rat. Endocrinology 105, 888 (1979)

TZE,W.J., FRIESEN,H.G., Mc LEOD,P.M.: Growth hormone response in fetal alcohol syndrome. Arch. of Disease in Childhood 51, 703 (1976)

TZE,W.J., LEE,M.: Adverse effects of maternal alcohol consumption on pregnancy and fetal growth in rats. Nature 257, 479-480 (1975)

ULLELAND,C.N.: The offspring of alcoholic mothers. Am. N.Y. Acad. Sci. 187, 167-169 (1972)

VOLK,D.: Verzögerte Kleinhirnentwicklung im Rahmen des embryofetalen Alkoholsyndroms. Lichtoptische Untersuchungen am Kleinhirn der Ratte. Acta Neuropathol. 39 (2), 157-163 (1977)

YLIKAHRI,R., HUTTUNEN,M., HARKONEN,M., SENDERLING,U., ONIKI,S., KARONEN,S.I. and ADLERKREUTZ,H.: Low plasma testosteron values in men during hangover. J. Steroid. Biochem. 5, 655 (1974)

Lebenslauf

Am 31.8.1948 wurde ich, Norbert Münster, als Sohn des Verwaltungsdirektors Albert Münster und seiner Ehefrau Gertrud geb. Wohnhas, in Albstadt-Ebingen geboren.

Ausbildung.

Grundschule Ebingen	1955 - 1959
Naturwissenschaftliches Gymnasium Ebingen mit Ablegung der Reifeprüfung	1959 - 1967
Wehrdienst	1967 - 1969
Studium der Mathematik an der Universität Tübingen mit Ablegung der Diplomprüfung	1969 - 1974
Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen	ab 1974
Ärztliche Vorprüfung	27. 8.1976
Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung	26. 8.1977
Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung	21. 8.1979
Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung	16.10.1980